In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









[LES HORMONES : GENERALITES]

Biochimie

ADADOUA I.

Principe des molécules de signalisation

Introduction :

- aucune C. de l'organisme ne fonctionne de manière indpdt, la communication entre les Cs est obligatoire dans le but de coordonner les différentes fonctions Caire (métaboliques, de croissance, différenciation, $\sum^{se}$ des composants des liquides intra et extraCaire.
- La MDS (Molécule De Signalisation) émise par la C. A (émettrice) est reconnue par la C. B (cible/réceptrice) grâce à des R spéc (par complémentarité structurale), l'interaction MDS-R → déclenche la réponse de la C. B
- Une MDS peut agir sur ≠ types Caires, et plusieurs MDS peuvent agir sur un même type Caire.
- La réception de la MDS n de la molécule cible fait intervenir des mécanismes qui dépendent de la nature physico-chimique de la MDS.

Nature hydrophile (lipophobe)	Nature hydrophobe (lipophile)
-libre dans la circulation -ne traverse pas la m° lipidique → R m°aire Ex : AA, prot, pep ..	-nécessi un transporteur sanguin -traversent la m° → R intraCaire Ex : AA aromatique, AG, cholestérol, H. thyroïdiennes, O_2,CO_2, NO..

Rq ! Les MDS de nature ionique (Na, Cl, K ...) sont capablent d'induire l'ouverture ou fermeture des canaux ioniques de manière très brève → génération d'un courant trans-mb.

Classification des MDS :

- Critère : la distance parcourue par les MDS.

→ **Transmission endocrine :** Les MDS = Hormones, $\sum^{ées}$ par les Cs. endocriniennes (peuvent être regroupées en glandes) et libérées dans la circulation pour atteindre les Cs cibles éloignées des Cs excrétrices.

→**Transmission paracrine** : Cs émettrices et réceptrices sont adjacente car les MDS risquent d'être détruites n de la circulation.

→**Transmission autocrine :** MDS émise par la C. émettrice est capable de se refixer, après passage dans le sang, sur cette même C. (ex : GF)

PS : Les Cs. tumorales produisent et libèrent une grande quantité de GF qui stimule la prolifération de ces Cs. mais aussi les Cs. adjacentes non-tumorales.

→**Transmission de l'influx nerveux** (spécificité du SNC) : communication entre Cs. émettrices et cibles grâce aux synapses, le N excité transmet l'info grâce à un courant électrique le long des axones, n de la terminaison axonique, l'information électrique est transformée en info. chimique = libération des neuromédiateurs.

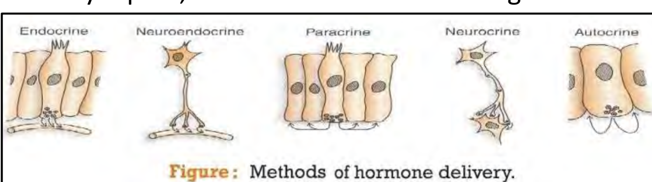


Figure : Methods of hormone delivery.

- On app. les MDS :
  - -sécrétées par Cs. endocriniennes = Hormones.
  - -sécrétées par sys. immunitaire = Cytokines
  - -provoquant la croissance, $\neq^{ciation}$ = GF
  - -SNC = neuromédiateurs.

La réponse de la C. cible :

- est TJR intraCaire. → se fait après transduction : passage de l'extra vers l'intraCaire
- La transduction implique 3 mécanismes principaux :
  - -recrutement des protéines
  - -production d'un 2nd messager intraCaire.
  - -phosphorylation/déphospho.
- Chaque réponse suivra 3 grandes voies (3 super axes) et chacune de ces 3 voies comporte 2 ordres opposés, donc au total, il existe 6 axes :

1ère → voie de prolifération → 1-proliferation / 2-différenciation.

2ème → voie de la motilité → 3-adhésion / 4-migration

3ème → voie de la survie Caire → 5-survie / 6-mort

- Ttes ces voies de signalisation peuvent subir une perturbation oncogène → c'est pour cela le cancer est considéré comme maladie des voies de signalisation, pour résoudre le problème qui peut surgir dans différents lieu de signalisation, on fait app. à la thérapeutique ciblée : production d'un médicament ciblé particulier régulant l'une des étapes (voie) de signalisation perturbée.

Conclusion :

- La communication entre les Cs. met en jeu les étapes suivantes :

$\sum^{se}$ -> libération -> transport -> détection par un R spécifique -> déclanchement d'un ou plusieurs mécanismes de transduction -> changement spécifique dans les fonctions Caires -> contrôle et fin de réponse.

Une vidéo résumant ''le principe des MDS''!

Notion d' Hormone

Définition :

- MDS $\sum^{ée}$ et émise par les Cs. endocriniennes, libérée dans la circulation, destinée à une C. cible éloignée.
- La C. cible possède un R spécifique à cette H.
- L'interaction H-R, déclenche la réponse de C. cible.
- Cette réponse est contrôlée une fois la C. a assuré ses besoins, puis arrêt de réponse.

Caractères communs de toutes les H :

- [ ] très faible, varie d'une H. à une autre (10^{-8} _10^{-12} molaire)
- ttes les H. sont libérées dans la circulation.
- Mode et rythme de sécrétion.
- R spécifique.
- L'H se fixe sur le R -> interaction -> réponse Caire. (Ttes les Cs. cibles vont répondre)
- Perte : la sécrétion doit tjr tenir compte à ces pertes pour assurer les activités Caires normales, car l'H peut passer par le rein (où elle peut être exécutée), et par le foie (où elle est métabolisée et inactivée)

Classification :

1-H dérivées d'AA (Tyrosine) :

- Tyrosine = AA aromatique -> H insolubles dans l'eau.
- Absorbent les UV
- Il y a 3 groupes : cathécolamines, H thyroïdiennes et indolamine.

2-H stéroïdiennes :

- Ttes ces H. ont comme précurseur le cholestérol(27C)
- Sont classées en fonction de leur nbr de C :
  - -H. stéroïdes à 21 C : glucocorticoïdes, progestérone et minérolo-corticoïde.
  - -H. stéroïdes à 19 C : androgènes
  - -H. stéroïdes à 18 C : œstrogènes
- Chacune de ttes ces H. est $\sum^{ée}$ par une C. particulière
- Les Cs. endocriniennes possèdent l'équipement enzy. qui permet d'orienter la $\sum^{se}$ des H. stéroïdes en fonction du nbr de C -> la filiation (passage du 27 -> 21 -> 19 puis 18) est obligatoire : la progestérone est le précurseur des androgènes.

3-H protéiques :

- Groupe hétérogène d'H solubles (H. peptidiques, polypeptidique, des protéines de ≠ structures)
- H $\sum^{ées}$ dans la C. endocrine par l'intervention du flux génétique :

-gène localisé n de l'ADN -> transcrit en ARN_{pm} qui comporte des exons (codant) et introns (nn codant).

-L'ARN_{pm} n du noyau, subit une maturation : excision (retrait) des introns et fixation du chapeau (cap) en 5' et la queue poly A en 3' et devient ARN_m.

-L'ARN_m -> cytoplasme où il subit le phénomène de traduction qui fait intervenir :
ARN_m , ARN_t , ribosomes + quantité équimolaire d'AA.

-résultat : H non définitive, c'est un précurseur d'H beaucoup plus grande que l'H active.

-subit un phénomène de maturation et d'adressage pour devenir définitive et active.

Régulation de la sécrétion hormonale :

- Un moyen d'ajustement continué de la réponse de la C. cible aux H. par rapport aux besoins Caires.
- La régulation se fait à plusieurs niveaux :

-Bio$\sum^{se}$ de l'H.
-Stockage
-Sécrétion
-Transport
-au niveau supérieur : SNC qui est organisée en 03 niveaux :
1er -> Hypothalamus.
2ème -> Hypophyse.
3ème -> C. cible ou Glande endocrinienne.

NB :

- SNC + Sys endocrinien sont reliés par l'hypothalamus.
- L'hypothalamus (HT) communique directement avec l'hypophyse par l'intermédiaire de la tige hypophysaire.
- Les fct de la liaison de l'HT sont assurées par des Cs. ayant à la fois des propriétés de Cs. nerveuse et endocrines = Cs. neuro-endocrines = Cs hypothalamiques, ces Cs. répondent à la (+) / (-) d'autres Cs. du cerveau par une 1ère sécrétion d'H peptidique spécifique (H1) dans la tige hypophysaire → n de l'hypophyse, 2ème sécrétion d'H (H2) dans la circulation → détection de l'H2 par la Cellule endocrinienne → Réponse : $\sum^{se}$ de H3 libérée dans la circulation et adressée vers la C. cible.

➔ Désensibilisation :

S'exerce sur les R, soit par phosphorylation ou internalisation, ou inactivation de l'enz provenant de la cascade de réaction.

Notion de Transport

• Les H sont libérées dans la circulation pour atteindre la C cible qui est éloignée de la C. émettrice et se trouvent S/2 formes (selon la nature chimique) :

- S/F libre : H solubles dans la circulation, hydrophile (cas des H protéiques).
- S/F liée : H insolubles, hydrophobes, véhiculées grâce aux TRANSPORTEURS.

• **Les transp. possèdent 3 caractéristiques communes :**

- Nature Protéiques
- [ ] variable
- Taille moyenne et de faible PM (pour circuler dans n'importe quel type de vaisseau)

• **Il existe 2 types de transporteurs :**

1- Transporteurs non spécifiques ou peu spécifiques : capables d'assurer le transport d'une grande variété de molécules, possèdent un grand nbr de sites de liaison qui sont de ↘ Aff, la fixation et le transport est réversible (liaison faible non covalente) ex : albumine.

2-Transporteurs spécifiques : possèdent un petit nbr de sites de liaison de ↗ Aff, reconnaissent et lient une seule H ou un groupe d'H apparentées (possédant le même motif structural).

• **Relation entre l'H et le Transporteur :**

La relation qui existe entre l'H et P : $[H]+[P] \underset{KD}{\overset{KA}{\rightleftharpoons}} [HP]$

$\rightarrow K_D = \frac{[H][P]}{[HP]}$

K_D = cte de dissociation = [ ] de l'H pour laquelle ½ des sites de liaison des transporteurs sont occupés.

$\rightarrow K_A = \frac{[HP]}{[H][P]} = \frac{1}{KD}$

K_A = cte d'association = liaison entre l'H et transpor.

→Km = [ ] de S pour laquelle on a ½ de Vmax

• C'est « l'hormone libre » qui agit n du R de manière de maintenir le K_D

• **Le complexe [HP] assure 2 fonctions :**

- Réservoir d'H libres
- Protège l'H contre l'inactivation hépatique et l'excrétion rénale

Rq ! Saturation des transporteurs -> pas de régulation, c'est pour cela dans les conditions physiologiques les sites ne doivent jamais être saturés !

•**Loi d'action de masse** : Path = Tranp ↗ -> Fixation de l'H -> ↘ d'H libre -> Rép Cellulaire + faible, psq le défaut est dans le transporteur et pas dans l'H .

Notion de Récepteur

• C'est l'H libre qui agit n de la C. cible, cette dernière possède une structure particulière de reconnaissance spécifique pour cette H, c'est le R.

• L'H doit se lier à ce R et la C. cible doit répondre aux msg apportés par l'H par une réponse qui est tjr intraCaire, donc le msg doit pénétrer.

Caractéristiques générales des R : (02)

-reconnaissance et liaison de l'H avec grande affinité
-transformation de l'interaction H-R en un signal qui déclenche l'organisation de la réponse Caire.

Classification des R : (2 gr selon la nature physico-chimique de l'H)

1er gr : les R mbraire = les R de surface :

• Localisés à l'intérieur des m°, ils présentent un domaine ExtCaire, un transmb. et un IntraCaire.

• Les H qui se lient au R mbr sont des H incapable de traverser les m° lipidiques -> H protéiques.

2ème gr : Les R intraCaires (R nucléaires) :

• Interagissent avec les H lipophiles (traversent les m°).

Rq ! - La réponse de ttes les H lipophiles : transcription de gènes spécifiques et production de protéines

-Quand le R est m° la réponse est sur des enzy qui existent déjà !

Mode de liaison H-R :

• L'H se fixe à son R spécifiques avec grande affinité pour former le complexe H-R

On définit le $K_D = \frac{[H][R]}{[RH]}$

K_D = [ ] d'H pour laquelle ½ des sites de R sont occupés

→Le degré de la réponse Caire est proportionnel à la quantité d'H qui forment le complexe R-H.

Propriétés communes de tt les R :

➔ Tt les R ont 3 propriétés communes.

1- interaction H-R : -grande affinité
-spécifique
-le R possède de noubreux sites de liaison (pas tous occupés).

2- L'amplification du message : exemple du glucagon arrive à 10^{-12} moles, H de situation d'urgence -> libération de glucose (10^{-5} mole) -> $10^{-5} >>> 10^{-12}$

3- Le devenir du complexe H-R :

→ L'H : est soit dégradée sur le site d'action (in situ)
soit véhiculée par la circulation vers le foie -> métabolisée -> inactivée.

→Le R : (destination variable selon les besoins Caire.)
soit recyclé pour fixer une nouvelle H
ou subit une modification structurale qui l'empêche d'interagir avec l'H.
ou subit une internalisation.

Rq ! Des analogues synthétiques d'H naturelles sont largement utilisés comme médicaments, ils se répartissent en 2 groupes :

1er gr : Agonistes : se lient n des sites R de l'H naturelle et provoque une réponse similaire.

2ème gr : Antagonistes : se lient soit à un site différent du site de liaison de l'H soit sur le site de liaison de l'H, de tel sorte que le R ne puisse plus fixer l'H -> pas de réponse.

→ donc l'appellation est selon la finalité !

Rq2 ! la majorité des R sont activés (liés aux MDS spé) par des molécules tel que H, neurotransmetteurs, GF, cytokines .. certains R sont activés par des changements de [ ] d'un métabolite ex : oxygène, oxyde d'azote … Ou par des changements et stimuli physiques ex : lumière, chaleur, touché, odorat …

La réponse Caire :

- Se fait grâce à la détection du signal hormonal par son R spéci et son activation (=complex H-R), cette activation déclenche un ou plusieurs méc de transdut° des changements spécifi dans la C. cible et éliminat° du signal qui met fin à la réponse Caire.
- Schématiquement, la réponse Caire, peut être classée en 2 types :

1er : changement dans l'activité de protéines spéci existant déjà dans la C. on les appelle ''Prot constitutives'' (c'est pour les H protéiques)

2ème : changement dans la quantité de protéine spécifique produites par des facteurs qui (+) ou (-) la transcription des gènes spécifiques (c'est pour les H Lipophiles).

→la rép Caire dpd de la nature chimique de l'H donc de la localisation du R de cette H.

A- Cas des H lipophiles :

- Ttes les H lipophiles ont un R intraCaire principalement nucléaire → résultat de l'interaction H-R : la transcription de gènes spécifiques.
- Les R de ces H sont classés en 3 groupes :

1er gr : Les NR_3 : comportent tt les R des H stéroïdes qui sont : R des œstrogènes (il existe 2) ER_α et ER_β
R des progestérones (PR)
R des Minéralocorticoïdes (MR)
R des Glucocorticoïdes (GR)
R des Androgènes (AR)

2ème gr : Les NR_1 : comportent
Tt les R des H tyroïdiennes, (y a 2) : TRα et TRβ
R de vitamine D (VDR)
R de l'A rétinoïque (RAR)..

3ème gr : Les NR_2 : regroupent tt les R accessoires (supplémentaire) de l'A rétinoïque

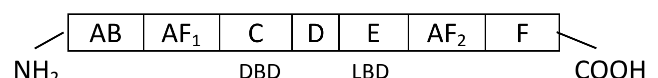
- Chaque gr des R contient des R apparentés (qui leur ressemblent) dont le ligand n'est pas encore connu, ex : ERR_α et ERR_β (E Related R)

→ Les R les (+) étudiés : R des H stéroïdes.
→ Tt les R Intra-Cellulaire (++) :
› Région Nt : permet l'activation de la transcription ..
› Région centrale : responsable de la liaison à l'ADN
› Région Ct : responsable de la fixat° du ligand, porte le domaine de reconnaissance + liaison du ligand (H).

- Le R des H stéroïdes comporte 4 domaines qui sont :
  - Le domaine AB : localisé du coté Nt, comporte une région activatrice de la transcription AF_1
  - Le domaine E : localisé du coté Ct, contient le domaine de liaison de l'H, contient également un site de dimérisation du R + un site d'activation de la transcription de AF_2
  - Le domaine C : domaine de liaison de l'ADN = DBD (DNA Binding Domaine)
  - Le domaine D (un petit domaine)

→Chacun de ces domaines possède des fonctions particulières mais en absence d'H, le R des H stéroïdes est intraCaire = cytoplasmique, la présence de l'H et son interaction déclenche la translocation du complexe H-R dans le noyau !

- Rc NR_3 (des H stéroïdiennes) :



a)-en absence d'H : R associés dans le cytoplasme à des molécules particulières qu'on app les protéines HSP_{90} (Heat Shock Protéines de PM=90 KDaltonnes) ils entourent le domaine E du R (domaine de liaison de l'H), plusieurs molécules d'HSP_{90} entourent le domaine E du R et forment un complexe hétéro-oligomérique.

- HSP_{90} possède 2 fonctions :
  -protège le R contre la dégradation protéique.
  -maintient le R dans un état inactif : masque la région de liaison avec l'H

b)-en présence d'H : la présence de l'H provoque :

-le retrait des HSP_{90}
-dimérisation du R
-modification de la conformation du dimère du R :

*région C présente se courbure grâce au domaine D afin -> translocation du complexe H-R
-> se mettre en contact avec l'ADN.
*région D permet : -repliement du R
-translocation du R vers le noyau
*région E : dimérisation du R quand il fixe l'H grâce au domaine D

- Ce phénomène dpd de la reconnaissance de séquences spécifiques app NLS (Nuclear Localisation Sequence), présentes dans le domaine D, par des protéines spécifiques : les karyophérines.
- L'interaction karyophérines-NLS permet l'entrée du R activé dans le noyau = la traversée des pores nucléaires.

- La région C des R des H stéroïdes possède une structure caractéristique composée de 2 régions formées de 9 cys, dans chaque région, 4 cys établissent des liaisons de coordination avec un atome de Zinc -> ces motifs caractéristiques sont appelés ZinC Fingers = doigts de gant, ils sont caractéristiques des facteurs de transcription. Ces régions se lient à des séquences spécifiques d'ADN app HRE (Hormone Responsive Elements = élément de réponse hormonal)
- Les HRE possèdent des séquences particulières appelées des séquences consensus.

Rq ! Les séquences consensus des H stéroïdiennes sont des répétitions inverses app = les palindrômes (de droite -> gauche ou de G -> D c'est la mm chose, ex du mot RADAR), Les 2 séquences palindromiques (de 6 bases) sont séparées par 3 bases différentes.

->Les séquences consensus des Rc NR1 sont des séquences répétées séparées par 4 bases différentes
Rq ! Les Rc NR1 sont localisés dans le noyau en absence ou en présence d'H.

Question : comment se fait-il qu'en absence d'H, ce R sur le noyau n'a aucune action sur la transcript° ?!

Rq ! la transcription des gènes lorsqu'il s'agit des R NR1 dépend du compactage de la chromatine, une désacétylisation des histones entraine le compactage de la chromatine, la transcription ne peut pas se faire ; inversement, l'acétylation des histones permet le relâchement de la chromatine -> donc l'exposition des gènes -> transcription possible.

Rq ! (mise au point depuis 2 ans)
Les R nucléaires peuvent exercer des fonctions indépendantes, différentes ou supplémentaires de leur fonction de facteur de transcription, ces fonct° ont lieu dans le cytoplasme, elles s'exercent sur les voies de signalisation impliquées dans la proliférat° Caire, ou la libération du Ca^{++} dans le cytosol.

- Les R nucléaires sont la cible de nombreux médicaments qui peuvent être de nature agoniste ou antagoniste ; à visée métabolique (réponse Caire) ou à visé endocrinienne.
- Il existe 2 grands types de cancer hormonaux-dpd : les cancers du sein et le cancer de la prostate.
- Les R des œstrogènes et des androgènes sont important en oncologie, car leur altération ou modification structurale peuvent être reliée à la genèse et à la progression ou évolution. Ces R vont être des cibles thérapeutiques, ex : le R des œstrogènes et la progestérone

a)-Cas des R des œstrogènes :

- L'action des œstrogènes sur la croissance du cancer de sein et de l'endomètre est connue depuis longtemps, les œstrogènes favorisent la prolifération des tissus qui expriment le R ERα (70 % du cancer du sein expriment en excès le ERα)

Le 2ème R : $ER_β$, est un régulateur négatif, en régulant l'activité transcriptionnelle de ERα par formation d'un hétérodimère d'une part, et en ↘ le taux de transcript° d'autre part (empêche l'homodimérisation des ERα dans les tissus mammaires normaux).

Pharmaco :

- 2 gr de médoc sont utilisés dans le cancer du sein :

-1er gr : SERM (Selective Estrogen R modulator), ce sont des anti-œstrogènes, après liaison aux R, ils empêchent un certain nbr de ses effets (pas tt les effets), dans cette famille, on trouve le Tamoxifèn

-2ème gr : SERD (Selective Estrogène R Down regulation) se lient à Erα avec une affinité comparable aux œstrogènes sans réponse Caire, en gros c'est un antagoniste.

b)-Cas des R des androgènes :

De la même façon, le R des androgènes est exprimé (synthétisé) anormalement, ou fortement dans les tissus prostatiques cancéreux, mm principes : les cancers de la prostate sont donc sensibles à une hormonothérapie, c'est ce qu'on appelle la Castration ; on utilise des composés anti-androgéniques qui prennent la place de l'H naturelle (testostérone)

B- Cas des H protéiques :

- Les H proté. se fixent sur des R m°aire spécifiques qui vont intervenir dans le transfert (passage) de l'info de l'E vers l'I de la C., ce transfert est app mécanisme de transduction. Qqs soit le mécanisme de transduction, le R m° est formé de 3 domaines :

  -un domaine Nt extra-Caire qui lie l'H

  -un domaine transm° intervenant dans le transfert de l'info.

  -un domaine Ct intra-Caire intervenant dans la régulation du R.

- Schématiquement, il existe 2 méca. de transduction :

  -1er : c'est des R couplés à une enzyme qu'on app effecteur, grâce la protéine G .

  -2ème : des R qui portent une activité enzymatique dans leur région cytosolique.

1-les R couplés à un effecteur par l'intermédiaire de la protéine G :

- Principe : le fonctionnement de ces R implique l'activation des protéines G qui à leur tour activent des effecteurs qui produisent des second messagers (signal résultant du mécanisme de transduction) qui eux vont exercer des fonctions diverses qui constituent la réponse Caire.

- Les R couplés aux prot G (RCPG) interviennent dans les rép aux H, aux neuromédiateurs, les processus de la vision, olfaction, goût, le touché, la croissance Caire, l'entrée de certains virus et bactéries …

Structure du RCPG :

- Le R est formé de 7 domaines transm° (une seule chaines qui travers 7 fois la m°)
- Il existe 3 boucles extraCaire (E2 E3 E4) ; E1=extr Nt ; et 3 boucles intraCaire (C1 C2 C3), C4 = extrémité COOH intervient dans la régulation des R.
- A l'heure actuelle, plus de 850 RCPG sont connus, ils sont classés en 5 familles en fonction du ligand et du type de liaison qui établit avec ce ligand.
- La majorité des RCPG appartiennent à 2 familles qui sont :

  -la famille de la rhodopsine

  -la famille des sécrétines

- Qq soit le ligand de ces R, la liaison ligand (H) – R, entraine un changement de conformation du R activé qui est à l'origine du msg transmis.

Les protéines G :

- Elles sont formées de 3 chaines : α β ɣ (gamma) (3 chaines polypeptidiques différentes = se sont des hétérotrimères) à l'état de repos, en absence d'H, le R et les protéines G n'ont aucune interaction.
- Dans la prot G, les s/u β et ɣ sont étroitement reliés, à l'état de repos, la s/u α est liée à βɣ et porte un nucléotide guanilique qui est le GDP.
- Les protéines G sont insérées dans la m° grâce à des substituts lipidiques qui sont :

  -Palmitoyl, myristoyl du côté Nt de la s/u α.

  -Farnesyl, geranyl du côté Ct de la s/u ɣ.

- Fixation de l'H sur le R -> R* (changement de confor) -> reconnaissance de la s/u α des prot G, ceci entraine la dissociation des s/u βɣ.
- La s/u α libérée du complexe échange un GDP par GTP -> α_{GTP} se dissocie -> activation de l'enz.
- L'échange est réalisé grâce à un groupe de protéine app les GEF (Guanine Echange Factor)
- α_{GTP} qui s'est dissociée du R*, transmet l'information à l'effecteur enzy qui devient actif après interaction α_{GTP} – enzy, puis subit une hydrolyse enzymatique du GTP en GDP grâce à l'activité intrinsèque de la prot G accélérée par les GAP (GTPase Activating Protéine) car le processus intrinsèque est lent -> raccourcissement de α_{GDP} – βɣ pour recevoir d'autres messages hormonaux.

Effecteur enzy :

Il y a 2 effecteurs enz, soit l'Adenyl cyclase ; soit la phospholipase C :

1-Adenylcyclase (AC) : (Son 2nd messager est AMPc)

• (l'effecteur enzy le + répondu des H à R m°), c'est une enzy m° formée de 2 domaines dont l'un est transm° et l'autre intraCaire app le domaine C, ce domaine possède un site de liaison pour l'ATP et un site actif de l'enz qui devient active après l'interaction α_{GTP} – AC, l'enz* catalyse la transformation de l'ATP en AMPc.

• L' ↗ [AMPc] Caire constitue le signal de la C. pour répondre au signal hormonal, donc AMPc=2nd msger (H = 1er messager)

• L'↗ de l'AMPc va agir sur un groupe d'enz = les proté kinases A (PKA), leur activité est dpdente de l'AMPc : (PKA (inactifs) + AMPc → PKA*)

La fixation de l'AMPc n des PKA est coopérative, cette coopérativité permet un effet rapide et ample.

• Les PKA* vont P-ryler des protéines cytosoliques spéc et provoquent (en fct des Prot) soit leur (+) ou leur (-), cette phosphorylation représente la réponse de la C. cible au message apporté par l'H.

• C'est la même PKA qui existe dans ttes les Cs mais la réponse Caire aux prot cibles qui seront phosphorylées dans chaque type Caire est différentes, c la raison pour laquelle la rép Caire aux différentes H est différente et spécifique à chaque H.

Rq ! dans certains types Caires, l'↗ de l'AMPc peut entrainer une réponse nécessaire pour 1 partie de la C., pour les autres parties, cette ↗ est indésirable, peut être nocive et entraine des dommages pour la C.

• Il existe une famille de protéines qui ordonne à la PKA d'agir uniquement dans des compartiments subCaires spécifiques, ces prot sont les AKAP (Proté Associées à la PKA), elles délimitent les zones de la C. où la réponse Caire doit se faire.

• Ces AKAP possèdent 2 domaines : 1 qui assure la localisation subCaire (là où ça doit agir), et 1 autre qui permet la liaison à la PKA.

• Une partie de l'arrêt de la réponse se fera par la déphosphorylat° des protéines cibles et transformat° de l'AMPc en AMP.

2- phospholipase C (PLC) : (Ca^{++} cytosolique = 2nd msger)

• La [Ca^{++}] Extra et intaCaire forme un gradient de [ ]

• La [ ] extra est ↗

• Ce gradient de [ ] est maintenu grâce à des pompes Ca^{++}-ATPases qui utilisent l'énergie résultante de l'hydrolyse de l'ATP pour chasser le Ca^{++} de l'intérieur vers l'extérieurs de la C. contre le gradient de [ ]

• A l'intérieur des C existent des compartiments spécialisés app Calciosome (le réticulum sarcoplasmique en fait partie) dans lesquels [Ca^{++}] = 10^{-3} molaires.

• Il existe des pompes calciques spécifiques intraCaire qui pompent le Ca^{++} intraCaire vers le calciosome.

• La variation de [Ca^{++}] cytologique dpd directement de sa libération de ces compartiments intraCaires.

• Il existe 2 types des PLC :

-PLC β activée par les RCPG.

-PLC ɣ activée par les R à tyrosine kinase (ex : R d'insuline)

• Les PLC (enz m°aire) possèdent un domaine PH qui permet de reconnaitre les phosphoinositide (lipides m°airs).

• Les phosphoinositides proviennent du phosphatidil inositol, l'inositol a +eurs groupements hydroxyles dans des positions différentes qui peuvent être :

-phosphorylés de manières réversibles par des kinases.

-déphosphorylés par des phosphatases.

• Chaque phosphorylation (dans des positions ≠tes) correspond à des phosphoinositides particuliers liés à la m°.

• Les PLCβ agissent sur le phosphatidil inositol 4-5 biphosphate en le coupant en 2 composés :

inositol tri-p (IP3) + le diacylglycérol (DAG)

Propriétés physico-chimiques de ces 2 composés :

*L'IP3 -> hydrosoluble -> diffu. ds les compart. intraCaires.

*La DAG -> liposoluble -> reste dans la m°.

• L'IP3 se fixe sur des R spécifiques présents n du calciosome app : R canal calcique.

• L'interaction IP3-R déclenche la sortie du Ca^{++} du calciosome vers cytoplasme -> ↗ Ca^{++} (2nd msger) -> liaison du Ca^{++} à un gr de proté. particulières app : calciprotéines (calmoduline est la + importante)

• Les calciprotéines sont classées en 2 grs :

1er -> dont la présence du Ca^{++} modifie la conformat° de la protéine, ce sont : la calmoduline et troponine .C

2ème -> dont la présence du Ca^{++} permet la liaison aux phospholipides m°. ex : Annexine.

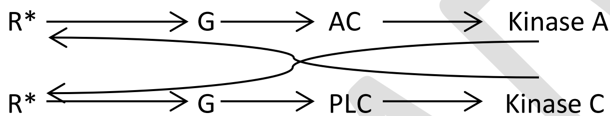
• La plus part des RCPG ont la calmoduline comme calciprotéine.

• La fixation du Ca^{++} sur la calmoduline entraine l'activation d'un gr d'enz : les PKCa^{++}Calmoduline-dpd, ces enz vont phosphoryler des prot cytosoliques cibles (une partie de la réponse Caire à l'H).

• Le DAG (lipophile) reste dans la m° et interagit avec la protéine kinase C (PKC), C car elle est Ca^{++} dpd.
• Dans les conditions basales (en absence d'H), la PKC est inactive dans le cytosol, la présence du Ca^{++} dûe à l'activation du R et fixation de l'IP3 sur les R du calciosomes déclenche la sortie du Ca^{++} et l'activation de la PKC qui migre vers la m° où elle interagit avec le DAG –> P-rylation des protéines cibles = c'est la réponse Caire au DAG, donc la réponse globale du R* = réponse déclenchée par le DAG.
• La ½ vie de l'IP3 est très brève (qqs secondes), dès sa formation, la C. va contrôler la [Ca^{++}] par une enzy qui hydrolyse l'IP3 en le transformant en Inositol1-4 bi-P, ce composé est incapable de se fixé sur le R -> donc arrêt de sortie du Ca^{++} -> contrôle de la [Ca^{++}] intraC.

Régulation du RCPG :

• Nécessaire pour contrôler l'arrivée de l'H n du R, il existe 3 types de régulation :
1-Régulation homologue : régulation du R par la protéine qui l'a formé, se fait par P-rylation du R dans sa partie cytosolique par la protéine kinas A ou C.
2-Régulation hétérologue : y a une régulation croisée entre les protéines kinases.



3-Régulation βARK (β Adrenergic Receptor Kinase): supplémentaire à tous les RCPG dont l'effecteur est l'adenylcyclase (AC) dont la réponse est l'↗ [AMPc] ; ces R sont app R β-adrénergiques.
• **Mécanisme :** P-rylation du R dans sa partie cytosolique (mais dans un site différent) -> fixation d'une molécule β-arrestine au R (molécule inhibitrice) -> endocytose du R.

➔ **Ces régulations sont regroupées sous le nom d'une désensibilisation.**

Classification des RCPG :

En fonction de leur s/u α, les plus importants sont :
-1er gr : Prot Gs : s/u αs : Interaction α_{GTP} avec AC aboutit à son (+) -> RCPGs sont app: R β adrénergiques (Ce sont les plus nombreux)
-2ème gr: Prot Gi : s/u α i : Interaction α_{GTP} avec AC aboutit à son (-)-> RCPGi sont app: R α2 adrénergiques
-3ème gr : Prot Gq : s/u αq : Interaction α_{GTP} avec PLC aboutit à son (+) -> RCPGq sont app: R α1 adrénergiques

• Il existe actuellement 40 s/u α, 4 s/u β et 8-9 s/u Ɣ. Ttes les s/u α présentent plus de 90% de séquences communes (homologues) et 10% de régions variables.
• Les régions homologues sont responsables aux propriétés communes de tous les s/u α qui sont :
-Interaction avec les s/u βƔ
-activité GTPasique.
-Sites se liaison de GDP/GTP.
• Les régions variables sont spécifiques à chacune des s/u α car elles interviennent dans la reconnaissance du R* et dans l'interaction avec l'effecteur enzy.

• R qui portent une activité enzy = R catalytique, les plus importants sont :
1-R à Tyrosine kinase
2-R à Serine Threonine kinase
3-R couplés à une kinase cytosolique.

Principe de ces R :

• Prise en charge du signal apporté par l'H vers les compartiments intraCaires -> donc, rôle d'un effecteur enzy.

Cas des R à Tyrosine kinase :

• Définition : Ils forment des familles en fonction du ligand qui se fixe : Insuline, IGF1, IGF2, facteurs de croissance (EGF ou HEF).
Rq ! Les GF sont des polypeptides qui transmettent des msgs mitogènes, c à d qui déclenche la mitose.

• Caractéristiques de ces R :
1-Structure :
-domaine Nt extraCaire qui fixe le ligand
-domaine transmembranaire.
-domaine intraCaire avec 2 régions :
-Région régulatrice : site d'autophosphorylation.
-Région catalytique qui porte l'activation kinase.
2-Résponsable du mécanisme de transduction.
3-Possèdent 2 niveaux d'activation : il y aura une réponse cytosolique avec effets métaboliques et une réponse nucléaire (activité mitotique : croissance Cair)

• Mécanisme : Fixation du ligand sur le domaine extraCaire du R ->Transconformation du domaine extraCaire du R* qui se rapproche d'un R voisin = dimérisation des R, cette dimérisaton provoque l'interaction des domaines cytosoliques du R qui déclenche l'autophosphorylation n de la région régulatrice et l'activation de l'activité enz tyrosine

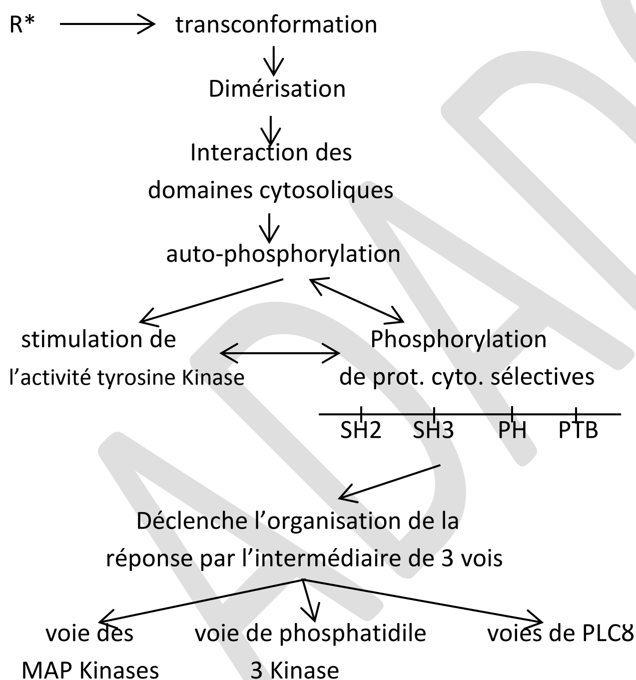
kinase -> recrutement et interaction de prot (cytoso spécifique n des sites de P-rylation et de l'activité enzymatique) qui portent des motifs structuraux particuliers (qui permettent la reconnaissance et l'interaction) qui sont des domaines :

- SH (soit SH2 soit SH3) permettent l'interaction avec des phosphotyrosine d'autres protéines.
- PTB (Phospho Tyrosine Binding) qui vont se lier n des tyrosines phosphorylées.
- PH (module PH), s'associent à des lipides m° et permettent l'incorporation de proté particulières dans la m°.

• Lorsque ces prot vont être P/rylées, leur p-rylation entraine des modifications coordonnées dans la C. qui engage l'activation de 3 voies qui sont :

-voie des MAP Kinases
-voie de phosphatidile 3 kinase
-voies de PLCɣ (identique à la PLβ, sortie du Ca++)

Rq ! le type et le degré d'activation de chacune de ces voies donc le résultat final de la réponse Caire dpd à la fois du ligand et du dimère concerné.



1)-Voie de MAPKinases : (activité mitogène)

• La protéine cyto spési la + importante de cette voie est Grb2 (Growth factor Receptor Binding 2) Grb2 possède un motif SH2 qui lui permet d'interagir avec les P-tyrosines du R*, elle possède également un domaine SH3 qui lui permet d'interagir à une autre prot cyto spé app la protéine SOS, cette interaction permet à la protéine SOS d'activer son rôle de GEF, SOS exerce son action GEF sur la prot RAS qui devient active.

• RAS inactive, quand elle fixe le GDP
• RAS* →fixe le GTP, après interaction avec SOS.
• RAS est le composant intraCaire qui va déclencher la voie des MAPKinases !
• RAS est souvent app petite prot G par analogie à la s/u alpha des prot G.

• La voie des MAPK est organisée en 3 niveaux de p-rylation :

1er n : RAS* va p-ryler une autre PCP (prot cyt particu) qu'on app RAF
2ème n : RAF* va p-ryler et activer une prot enzy app MAK (mitogène Activating Kinase), actuellement app MEK (Mitogène Extra-nucléaire Kinase)
3ème n : MAPK (mito activa prot kina) = Mito Extranucléaire Regulated Kinase)

• La MAPK* pénètre dans le noyau et aura 2 fonctions :
-provoque la transcripti° d'un facteur de transcription app : C_{fos} qui va provoquer la transcription de gènes intervenant dans le cycle Caire.
-p/ryler 2 facteurs de transcription app : TCF et SRF, qui vont activer la transcription des gènes des prot impliquées dans la prolifération Caire.
Vidéo pour mieux visualiser l'enchainement

Rq ! RAS possède une activité GTPasique qui lui permet de passer de la forme active vers l'inactive (retourner vers la forme inactive).
Rq 2 RAS existe sous 3 formes : k, h et n , elles ont ttes la mm fonction ; une recherche sur les 3 RAS se fait depuis 2 ans et s'app : la recherche full RAS
Rq 3 Les mutations présentes dans RAS et qui sont oncogéniques sont présentent n de la région GTPasique portée par RAS, donc RAS est incapable d'hydrolyser le GTP en GDP, elle est tjr active mm en absence de ligand n du R.

•La proté RAF existe s 3 formes : RAF a, b et c ; ces prot différent entre elles par leur nbr de phosphorylation :
-b -------> 2 sites de p-rylations
- a et c --> 4 sites.

• Le partenaire privilégié de RAS est b-RAF (2 P-rylat° mieux que 4), RAF peut être oncogénique, une mutation particulière mime l'environnement du phosphate ; RAF va être activée perpétuellement.
Vidéo sur la voie des MAPKinases

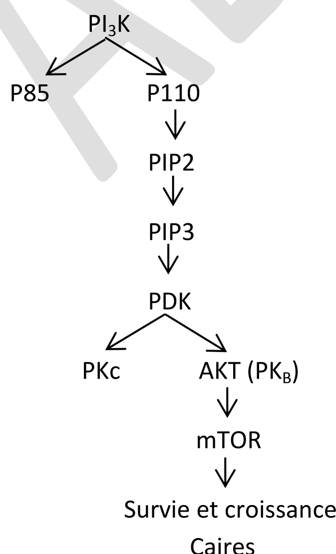
2)-Voie de phosphatidil 3 kinase :

- C'est une voie parallèle à la voie des MAPK, consiste comme elle dans des activations séquentielle de kinase.
- Cette voie se fait également par la reconnaissance par des prot cyto spéci possédant des domaines SH, PTB ou PH reconnaissance de phospho-tyrosine sur des R*
- La voie des P3kinase abouti à la … gènes intervenant dans la survie Caire et dans la prolifération Caire (cette voie est la voie majeure empruntée par la C.)
- La PI_3k possède 2 s/u :

- s/u P85 = régulatrice

- s/u P110 = catalytique (activité lipide-kinase)

- Lorsque R*-> s/u P85 qui possède un domaine SH2 interagit avec les tyrosine phosphorylée ce qui provoque sa phosphorylation et un changement de conformation -> activation de la s/u P110 qui va exercer son activité lipides-kinases sur un lipide m° spécifique qui est le phosphatidil inositol 4-5 biPate et le phosphoryle en position 3, on obtient le Phospho inositol 3-4-5 tri-P app PIP3. C'est le PIP3 qui est reconnu par des prot cyto spéci qui possèdent un domaine PH, les + importantes sont la phosphoinositide dpdente kinase qui va exercer son action sur 2 prot kinases qui sont, la PKc et la PK_B app actuellement AKT.
- La PDK ne peut exercer son activité sur la PKc ou AKT (PK_B) que si celle-ci interagit avec le PIP3
- AKT va P-ryler à son tour une grande variété de prot (la P-rylation de ces prot est soit (+) ou (-)) ces phosphorylation oriente la C. vers la survie Caire et la prolifération Caire.
- Parmi les prot p-rylées par AKT, y a la prot mTOR, elle va P-ryler de nombreuses prot qui sont impliquées dans la synthèse prot, l'angiogenèse donc la croissance Caire.



Vidéo récapitulative

Régulation de la voie PI3Kinase :

- Se fait sur le PIP3 par une P-atase app PTEN qui le déphosphoryle en position C_3
- Le PTEN est un régulateur négatif de la voie PI3K.

Rq ! De nombreuses mutations dans la voie PI_3K ont été décrites, ces mutations provoquent l'oncogenèse.
Le mesg et la réponse Caire dpd sur ce qui va se fixer sur le R. ex : R de l'insuline : il est formé de
-2 s/u α extraCaires responsables de lier l'insuline
-2 s/u β intraCaires régulatrices = autophosphorylation et enzy = activité Tyrosine kinase.

- Fixation de l'insuline sur R -> transconformation et rapprochement de 2 R adjacents -> dimérisation des R, les s/u β des 2 R interagissent entre elles -> autoP-rylat° et activation de l'activité enzy tyrosine kinase -> recrutement de protéines cytosoliques (possédant un domaine SH, PTB et PH) dont la + importante et la 1ère à interagir avec le R est app : IRS (Insuline R Substrat).
- IRS se fixe sur le R phosphorylé -> P-rylation des IRS -> IRS phosphorylé interagit avec deux groupes :
  - -P60G : pour la réponse nucléaire, recrutement de protéines particulières, en particulier la Grb_2 qui va déclencher la voie des MAPKinases.
  - -P60P : pour la réponse cytosolique, interagit avec l'PI_3K responsable de la formation de la protéine kinase C ou B (AKT).

- AKT sera responsable des effets métaboliques de l'insuline par la voie de la PI_3K, son activation (phosphorylation) s'exerce sur plusieurs protéines particulières qui sont :

AS_{160} :

- En absence d'insuline, AS_{160} n'est pas P-rylé et est localisé dans les m° des vésicules intraCaire contenant des $GLUT_4$ → AS_{160} est un inhibiteur de la translocation des $GLUT_4$.
- AKT phosphoryle AS_{160} -> effet d'(-) est levé -> translocation des $GLUT_4$ vers la m° plasmique.

GSK (Glycogène Synthétase Kinase) :

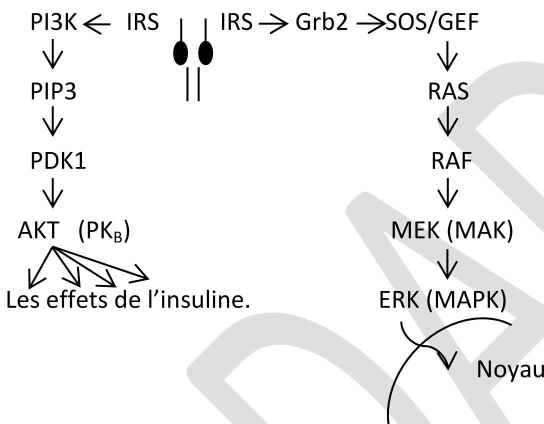
- P-rylation de GSK provoque son inactivation -> n'est plus capable de P-ryler la glycogène synthase qui devient donc active (la glycogène synthase est active s/f déphosphorylée).

SREBP (Sterol Regulated Element Binding Protein) :

- AcétylCoA est le précurseur des lipides, l'enzy qui intervient dans la ∑[se] des AG :
  1[ère] : AcétylCoA carboxylase
  2[ème] : AG synthétase.
- La transcription de ces 2 enzy est stimulée par un facteur de transcription qui est SREBP, sa P-rylation par AKT et mTOR permet son passage dans le noyau et la transcription de ces gènes.

FOX01 :

- L'arrêt de la néoglucogenèse se fait par (-) des enzy les + importantes de cette voie (PEPCK et glucose 6 P-atase) et la transcription de leurs gènes est régulée par le facteur de transcription FOX_{01}
- FOX_{01} est actif lorsqu'il est déphosphorylé et se trouve dans le noyau, AKT le P-ryle, donc elle l'inhibe et le maintient dans le cytosol -> pas de transcription de gènes -> arrêt de la néoglucogenèse (effet de l'insuline)



B)-R à activité serine-threonine kinase :

- Ces R sont en majorité utilisés par des GF app TGF (Tumor Growth Factor) qui sont des inhibiteurs puissants de la prolifération Caire.

C)-R couplés à une kinase cytosolique :

- Ces R sont app : R JAK-STAT, R des cytokines, prolactine, interleukine, érythropoïétine et aussi les R des GH.
- Ils contrôlent des processus impliqués dans la croissance, différenciation de population Caires spécifiques.

Exemples :

- La glande (G) mammaire pendant la grossesse :
Pendant la grossesse, la prolactine induit la ≠[ciation] des Cs. épithéliales des canalicules immatures de la G mammaire en Cs. acineuses qui produisent les protéines du lait et les sécrètent dans les canalicules.

- L'érythropoïétine (utilisée dans les dopages des athlètes)
Elle déclenche la production des globules rouges (GR) en induisant la ≠[ciation] et prolifération de Cs. immatures app : les progéniteures érythroïdes dans la moelle osseuse.
L'érythropoïétine est synthétisée par les Cs. rénales, une ↘ [O2] signifie que le nbr de GR est ↘, donc la fonction de transport d'O2 est altérée.
Les Cs. rénales répondent à la ↘ de [O2] par l'intermédiaire d'un facteur : THIF1 qui va (+) la ∑[se] d'érythropoïétine par les Cs. rénales et sa libération dans le sang, elle se fixe sur les R présents n des progéniteurs érythroïdes, cette fixation provoque l'échappement à l'apoptose, ce qui permet leur différenciation en GR matures -> ↗ [O2]